

病 型 分 類

福 井 大 学 内 科 学 (1)

上 田 孝 典

— Summary —

痛風・高尿酸血症の鑑別診断・治療方針決定のために病型分類は重要である。本邦における病型とその頻度は、尿酸産生過剰型 12 %、尿酸排泄低下型 60 %、混合型 25 % と、尿酸排泄低下型が優位である。病型分類は、60 分蓄尿法を用いた尿酸クリアランス法、クレアチニンクレアランス法を原則とする。基本的には尿中尿酸排泄量 $> 0.51 \text{ mg/kg/時}$ の時尿酸産生過剰型とし、尿酸クリアランス $< 7.3 \text{ ml/分}$ の時を尿酸排泄低下型とし、両者の合併を混合型とする。治療中に病型が変化することがあり、治療反応性が変化するなど疑わしき場合は、約 2 週間の休薬ののち再評価を行う。

— Key Words —

病型分類、尿酸クリアランス、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、混合型

はじめに

痛風・高尿酸血症の患者について、鑑別診断をすすめるために、或いは、その病因に基づいた適切な治療をするために病型分類を行うことはきわめて重要である。病型にも様々な分類法があるが、痛風・高尿酸血症についてこの語を用いる時は、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、混合型の3型の病型分類が一般的である。なお、痛風・高尿酸血症は遺伝的素因が大きく影響する疾患であり、人種差・民族差も大きい¹⁾。このため、本項で示すデータは、特に断りない場合、日本人を対象としたものであることを御理解頂きたい。逆に病型についての諸外国の論文については、このことを念頭において解釈することも重要である。

尿酸の生体への出納

ヒト健常者では、生体内に通常およそ1200mgの尿酸プールの存在が推定されている。このうち約6割にあたる700mgが、

日々産生され、また排泄され平衡状態にあると考えられる。このプールへ流入する1日尿酸産生量700 mg / 日の流出については、少量の200 mg は汗、消化液などに排泄される腎外性処理である。大部分、即ち500 mg / 日は尿中に排泄される^{2, 3)}。

この出納の異常の結果として生じる病型は、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型及び両者の混在した混合型に分類される(図1)。

病型分類の最も大きな意義は、治療方針決定のための重要性である。各病型に対応して、それを克服する機序を有する治療薬を用い、さらには生活指導、食事指導をすることが望ましい。

病型分類の具体的方法

先述した如く、尿酸の生体内での出納は、一般に定常状態にあるので、治療開始前の診断時に少数回病型分類を行うことで診断できる。外来通院の場合、患者の負担も考え、再

検 の 積 極 的 必 要 性 を 認 め な け れ ば 、 一 回 の 結 果 で 判 定 す る 或 い は せ ざ る を 得 な い こ と も 多 い 。

病 型 分 類 に 必 要 な 検 査 は 、 尿 酸 産 生 量 と 尿酸排泄能を求めるものである。後者の評価のためには、尿酸クリアランス検査及びクレアチニン・クリアランス検査が必要である。クリアランス検査は、腎疾患患者の入院時などに蓄尿を利用して24時間法で行われる場合も多いが、痛風・高尿酸血症でかつ外来診療では、24時間法は患者が自宅で蓄尿するなどの負担が多く、食事の影響も受けるので、むしろ簡便性を考慮しても60分法が望ましい⁴⁾。

具体的には、検査予定日の3日前より高プリン食及び飲酒を制限する。検査当日は絶食とする。受診したら直ちに水分300mlを経口により負荷し、30分後に排尿してもらう。この尿は検査に出す必要はない。但し、この排尿終了時がクリアランス試験の開始時

間であり、以後正確に60分を計測したのち、排尿させる。この60分間の全尿を採取し尿量測定を行うと共に、尿中尿酸・尿中クレアチニンの測定を行う。一方蓄尿開始30分後の中間時に採血を行い、血中尿酸・クレアチニンの測定を行う。但し、両者の血中濃度は、この間大きく変動する可能性は少ないので、正確に30分で測定する必要はなく、およその採血時間の目安とする。

以上が病型分類の基本となる尿酸及びクレアチニンのクリアランス試験の具体的方法である（表1）。

文章で記載するとかなり煩雑に思われるむきもあろうが、実際には飲水・排尿後60分間の分割尿を採取し、中間時点でワンポイント採血することが全てであり、手慣れた外来スタッフであれば、看護師・検査技師のみでも検査の施行は可能である。検査方法の説明を事前に患者に十分行う必要があるが、これも医師以外のスタッフで十分施行可能である。

参 考 迄 に 、 本 院 で 用 い て い る 、 患 者 へ の 検 査
法 説 明 用 の 文 書 を 示 す (表 2)。

尿 酸 産 生 量 の 測 定

尿 酸 産 生 量 を 求 め る 方 法 と し て は 、 放 射 性
同 位 元 素 ^{15}N 或 い は ^{14}C な ど で 標 識 し た
尿 酸 を 生 体 に 負 荷 し 、 そ の 後 継 時 的 に 採 血 し 、
放 射 活 性 の 推 移 を 測 定 す る こ と が 基 本 で あ っ
た 。 詳 細 は 略 す る が 、 こ う し て 標 識 尿 酸 の 比
活 性 を 、 さ ら に は 交 換 率 を 算 出 し こ の 値 を 利
用 し て 、 投 与 し た 標 識 尿 酸 の 希 釈 率 を 算 出 す
る 。 投 与 量 と 希 釈 率 か ら 尿 酸 プ ー ル の 大 き さ
を 、 ま た 尿 酸 プ ー ル の 大 き さ と 交 換 率 よ り 尿
酸 産 生 量 の 算 出 が 可 能 で あ る ⁵⁾。 し か し 、 現
在 で は 体 内 被 曝 の 問 題 な ど か ら こ う し た 方 法
が 用 い ら れ る こ と は な く 、 ヒ ト 体 内 で の 尿 酸
産 生 量 を 直 接 測 定 す る こ と は 、 日 常 臨 床 で は 、
き わ め て 困 難 で あ る 。

中 村 ら は 尿 酸 産 生 過 剰 を 示 す 症 例 で は 尿 中
尿 酸 排 泄 量 が 多 い こ と を 示 し 、 こ れ を 利 用 し

て尿酸産生量を推定する方法を提示した。現在では、通常この方法により尿中尿酸排泄量から尿酸産生量を推測する方法が用いられている。具体的には尿酸クリアランス試験を行う時の様な、高プリン食制限下絶食かつ飲水負荷時の尿中尿酸排泄量が、 0.51 mg/kg/時 以上の高値を示す時、尿酸産生過剰型とする（表3）⁶⁾。

この時、尿酸クリアランスが低下している症例では、前述した腎外性処理が代償性に亢進するため、この点を補正して

尿中尿酸排泄量 $> 0.030 \times \text{尿酸クリアランス} + 0.325$ (mg/kg/時)
の時を尿酸産生過剰動型とすれば、より正確である⁷⁾。

尿酸排泄能の測定

尿酸排泄低下があるか否かの判断は、尿酸クリアランス試験により行う⁴⁾。この際、原発性の尿酸排泄低下に、痛風腎に典型的であ

る腎機能不全を伴う場合や、或いは元々、他の基礎疾患による腎機能障害があり、二次性に高尿酸血症を来す場合も存在する。このため尿酸排泄能以外の腎機能低下の合併の有無を判断する指標として、尿酸クリアランスとクレアチニン・クリアランスの比（R）を求めておく。なおこの際、以前は本邦の平均体表面積（ m^2 ）は1.48とされていたが現在は1.73が用いられているので、関連するデータを解釈する際考慮する必要がある（表4）。また、尿酸排泄量でなく尿酸排泄能という語を用いたことに注意頂きたい。尿酸排泄低下型高尿酸血症においては当然尿酸排泄量が低下していそうであるが、実際には尿酸クリアランス低値の結果尿酸プールが増大し、血中尿酸の上昇を認める結果、尿酸クリアランスの低下は相殺され、尿酸排泄量は正常域にあることも見受けられる。尿酸排泄低下の指標はあくまで尿酸クリアランスによる排泄能（或いは排泄率）である。

病 型 分 類 の 実 際

表 5 に 病 型 分 類 の 実 際 を 示 す (表 5)。我々の施設では尿酸クリアランスを電子カルテでオーダーしておけば、検査開始後2～3時間以内に、画面上にその結果が表示されるので参考までにお示しする(表6)。但し、低頻度ながら疾患の経過の一時期に、或いは何らかの原因により尿中尿酸排泄量および尿酸クリアランスが正常値を示す正常型であったり、明らかに現疾患と矛盾する数値を示したりで、臨床的判断が重要な場合もある。例えば、明瞭な尿酸産生過剰型である腫瘍融解症候群患者でも、それにより急速に腎不全に陥った場合には尿酸クリアランスは著明に低下し、尿中尿酸排泄量も低下し、尿酸排泄低下型の病型を呈する⁸⁾などである。中村らの多数例の検討結果を表7に示す。本邦では85%が尿酸排泄低下の要因を、約40%が尿酸産生過剰型の要因を持ち、両者が重なりあう25

% が混合型である⁹⁾。

病型分類の再評価

治療前に病型分類を行い、それに基づき治療を行う時、当初は良好な反応が得られても次第に治療抵抗性となる場合がある。1つは薬剤へのアドヒアランスの低下があるが、今1つは、検査所見や症状の改善による気のゆるみなどで、食生活を中心とした患者の生活スタイルが変化する場合である。極端な場合、病型も変化することもあり、中でも尿酸排泄低下型に、尿酸産生過剰型の要素が加味されることが比較的多い¹⁰⁾。治療反応性が低下するなどの初診時の検査所見等で説明し難い病状が出現すれば、約2週間の休薬ののち病型の再評価を行うべきである。

簡便法について

外来で60分法を行うのが煩雑であるなどの理由で、スポット尿を用いる簡便法が行わ

れる場合がある。太田らは高血圧患者において尿中尿酸／尿中クレアチニン値0.5をカットオフとして24時間蓄尿法と比較し、病型分類の一致率は良好で69.5%であると報告している¹⁰⁾。しかし、本法では0.5以上の場合、あらためて蓄尿法による病型分類が必要となる。また、先述した如く60分蓄尿法はそれほど煩雑な検査ではないので、長期投与が必要な薬剤選択のための病型分類であることを考えれば、60分法を推奨したい。

文 献

- 1) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会：高尿酸血症・痛風の最近の動向，日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン，大阪，メディカル・レビュー社，32-36,2010
- 2) Benedict JD,Forsham PH,Stetten D Jr:'The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid. J Biol Chem181:183-193,1949
- 3) Seegmiller JE,Grayzel AI,Laster L,et al:Uric acid production in gout.J Clin Invest40:1304-1314,1961
- 4) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会：高尿酸血症の病型分類，日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン，大阪，メディカル・レビュー社，63-65,2010
- 5) 中村 徹，高木 和 貴，上田 孝 典：尿酸の動力学，日本臨床54：3230-3236,1996
- 6) 中村 徹，内田 三千彦，内野 治 人，他：痛風高尿酸血症の尿酸クリアランス法による検

討 . 尿酸 1 : 45-61,1977

7) 中村 徹 , 内田 三千彦 , 内野 治人 , 他 : 痛風の高尿酸血症の尿酸クリアランス法による検討 . 尿酸 2 : 125-130,1978

8) 松田 安史 , 山内 高弘 , 根来 英樹 , 他 : 著明な高尿酸血症、腫瘍融解症候群を併発したBurkitt 型急性リンパ性白血病 , 痛風と核酸代謝 , 34,17-22,2010.

9) 中村 徹 : 高尿酸血症の成因と病態 , 中村 徹 編 , ー 実地診療医家のため のー 高尿酸血症・痛風の診療 , 大阪メディカル・レビュー社 , 21-39,2003

1 0) Tsutani H,Kiriba C,Imamura S, et al: Latent overproductive hyperuricemia increases in patients during the intermittent phase of gouty arthritis under long-term antihyperuricemic treatment.Mod Rheumatol 10:207-210,2000

1 1) 大田 裕子 , 土橋 卓也 : 高血圧患者における高尿酸血症の病型分類 : 簡便法の有用性について . 痛風と核酸代謝 35:169-173,2011